



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

(19) **SU** (11) **1499883 A1**

(51) ⁵ C 07 D 239/26, A 61 K 31/505

Application Number: 10/631,029
Filing Date: 07/29/2003
First Named Inventor: Rajinder Singh
Attorney Docket Number: 064311-1602
Identifier: F5

БИБЛИОТЕКА

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

1

(21) 4332538/04

(22) 24.11.87

(46) 23.10.91. Бюл. № 39

(71) Научно-исследовательский институт фармакологии АМН СССР

(72) М.М. Оленин, И.В.Чернякова, С.Б.Га-шев, О.В. Екимова, В.Н.Жуков и Л.Д.Смир-нов

(53) 547.853.7(088.8)

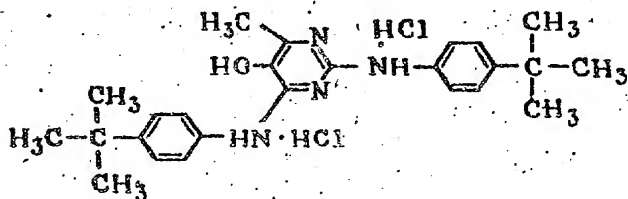
(56) Сюбаев Р.Д., Машковский М.Д., Шварц Г.Я., Покрышкин В.И. Сравнительная фар-макологическая активность современных нестероидных противовоспалительных пре-паратов. - Хим.-фарм. журнал, 1986, № 1, с.33-39.

Авторское свидетельство СССР
№ 1370960, кл. C 07 D 239/24, 27.01.86.
(54) ДИХЛОРГИДРАТ 2,4-БИС-(п-ТРЕТ-БУ-ТИЛАНИЛИНО)-5-ОКСИ-6-МЕТИЛПИРИ-МИДИНА, ОБЛАДАЮЩИЙ АНАЛЬГЕТИ-ЧЕСКОЙ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

2

(57) Изобретение относится к гетероцик-лическим соединениям, в частности к дихлоргидрату 2,4-бис-(п-трет-бутилани-лино)-5-окси-6-метилпиримидина, который обладает анальгетической и противовоспа-лительной активностью. Цель - выявление новых, более эффективных соединений ука-занного класса. Целевое соединение пол-учают из п-трет-бутиланилина и 2,4-дихлор-5-ацетокси-6-метилпиримидина в кипящем ксилоле в присутствии карбоната натрия. Выход 76,9%, т.пл. 250-252°C, брут-то фор-ла C₂₅H₃₄C₁₂N₄O. По анальгетическо-му эффекту полученное соединение приближается к морфину, по противовоспа-лительной активности превосходит эталон-ные препараты сравнения амидопирин, ибупрофен и индометацин и может найти применение в медицине в качестве высоко-активного анальгетика смешанного типа действия. 6 табл.

Изобретение относится к новому хими-ческому соединению - дихлоргидрату 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метил-пиримидина формулы



которое может найти применение в медици-не.

Цель изобретения - поиск в ряду амина-пиримидинов нового соединения, обладаю-щего более высокой анальгетической активностью.

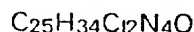
Сущность изобретения иллюстрируется следующими примерами.

П р и м е р 1. Синтез дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-ме-тилпиримидина.

(19) **SU** (11) **1499883 A1**

К 4,5 ммоль 2,4-дихлор-5-ацетокси-6-метилпиримидина в 50 мл м-ксилола, содержащего 4 г карбоната натрия, при кипении реакционной смеси добавляют 13,5 ммоль п-трет-бутиланилина в течение 30 мин. Затем кипятят еще 3,5 ч охлаждают, осадок отфильтровывают, промывают гексаном (3x50 мл). Фильтрат и промывную жидкость упаривают, остаток подвергают перегонке с водяным паром. Полученную суспензию фильтруют, осадок сушат, перекристаллизовывают из смеси бензола и гексана. Выход 76,9%, т.пл. 250–252°C.

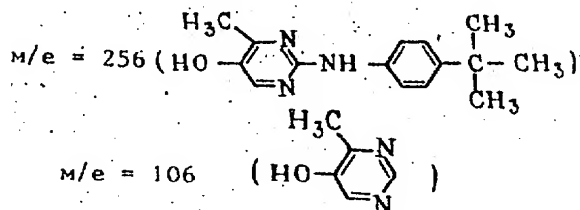
Вычислено, %: С 62,89; Н 7,12; Cl 14,88; N 11,74.



Найдено, %: С 62,61; Н 7,01; Cl 14,52; N 11,52.

Спектр ПМР (в диметилформамиде- D_6 , на приборе Varian T-60 с рабочей частотой 60 МГц, внутренний стандарт – гексаметилдисулфоксид), δ -шкала, м.д.: 1,28 с и 1,32 с (18 Н, трет- C_4H_9), 2,40 с (3Н, $-CH_3$), 8,16 м (8Н, ароматические).

Масс-спектр (на приборе Varian MAT-112, температура ионизированного источника 220°C, напряженность поля 70 эВ):



Пример 2. Фармакологическая активность дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина.

Анальгетическая активность исследована с помощью трех методов:

1) на мышах с использованием тестов термического раздражения "tail flick" и "hot plate";

2) на мышах при химическом способе создания болевого раздражения в тесте

"корчи" (введение внутривенно 3%-ного раствора уксусной кислоты);

3) на крысах с использованием теста механического болевого раздражения "Randall Selitto".

Противовоспалительная активность предлагаемого соединения исследована на крысах на модели острого воспалительного отека, вызванного субплантарным введением в подушечку задней лапы 0,1 мл 2,5%-ного раствора формалина.

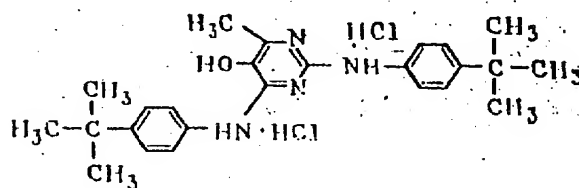
Острая токсичность и потенцирование эффекта тиопентала натрия определены на мышах по стандартным методикам.

Результаты исследований в сравнении с известными препаратами приведены в табл.1–6.

Как видно из представленных результатов, предлагаемое соединение обладает очень высоким анальгетическим действием, приближающимся к действию морфина и превосходящим действие амидопирин, ибупрофена и индометацина. Противовоспалительная активность предлагаемого соединения находится на уровне действия ибупрофена и структурного аналога – 2-хлор-4-(1-фенил-2,3-диметилпиразолон-5-ил-4)-амино-6-метилпиримидина, но последний является слабым анальгетиком и уступает в этом отношении предлагаемому соединению приблизительно в 10 раз.

Формула изобретения

Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина формулы



обладающий анальгетической и противовоспалительной активностью.

Таблица 1

Анальгетическое действие дихлоргидрата 2, 4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина в сравнении с действием морфина

Соединение	Доза, мг/кг	Анальгетический эффект от контроля	
		tail flick	hot plate
Дихлоргидрат	14,8	259+++	158+++
2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина	5,0	241+++	131+++
	0,5	169+++	125+
	0,05	137+++	122+
Морфин	3,0	207+++	184+++
Контроль	-	100	100

Примечание. 1. Опыты проведены на белых мышах.

2. Представлены средние данные из 6 опытов, звездочками обозначены статистически значимые различия с контролем (+ при $p < 0,05$; ++ при $p < 0,01$; +++ при $p < 0,001$).

Таблица 2

Влияние налоксона ("Н") на анальгетическое действие дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина и морфина

Соединение	Доза, мг/кг	Анальгетический эффект от контроля	
		tail flick	hot plate
Дихлоргидрат	5,0	259+++	158+++
2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина	5,0	241+++	131+++
Дихлоргидрат	5,0	189+++	121+
2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина с "Н"	1,0	-	-
Морфин	3,0	207+++	184+++
Морфин с "Н"	3,0	120+++	116++
Контроль	-	100	100

Примечание. 1. Опыты проведены на белых мышах.

2. Представлены средние данные из 6 опытов, звездочками обозначены статистически значимые различия с контролем (+ при $p < 0,05$; ++ при $p < 0,01$; +++ при $p < 0,001$).

Таблица 3

Противовоспалительная активность дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина, ибупрофена, индометацина, амидопирина

Соединение	Доза, мг/кг	Уменьшение отека, % от контроля
Дихлоргидрат	15,0	44,4+++
2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина	5,0	37,9+
Ибупрофен	80,0	35,4++
Индометацин	4,7	10,8+++
Амидопирин	29,0	10,0++
Контроль	-	0

Примечание. 1. Опыты проведены на белых крысах, на пике формалинового отека.

2. Звездочками обозначены статистически значимые различия с контролем (+ при $p < 0,05$; ++ при $p < 0,01$; +++ при $p < 0,001$).

Таблица 4

Сравнение анальгетических эффектов дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина и амидопирина, ибупрофена, индометацина по тестам "корчи" и "Randall Selitto"

Соединение	Доза, мг/кг	Анальгетический эффект, % от контроля	
		корчи ¹	Randall Selitto ²
Дихлоргидрат	10,0	17,5+++	-
2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина	5,0	59,5++	256,7+++
Амидопирин	29,0	86,7++	218,9++
	50,0	16,2	-
Ибупрофен	50,0	63,8+	-
	10,0	79,1++	118,2+
Индометацин	5,0	88,9+++	202,6++
	10,0	38,8+++	-
Контроль	-	100	100

Примечание. 1 Опыты проведены на белых мышах.

2 Опыты проведены на белых крысах. Звездочками обозначены статистически значимые различия с контролем (+ при $p < 0,05$; ++ при $p < 0,01$; +++ при $p < 0,001$).

Таблица 5

Острая токсичность и потенцирование действия тиопентала натрия дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина, морфина и амидопирина

Соединение	Острая токсичность LD_{50} , мг/кг	Потенцирование действия тиопентала натрия, ED_{50} , мг/кг
Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина	148,0±2,6	65,8±1,4
Морфин	345,0±6,5	3,2±0,2
Амидопирин	290,0±3,8	32,6±0,8

Примечание 1. Опыты проведены на белых мышах.

2. Представлены средние данные из 6 опытов со стандартной ошибкой средней.

Таблица 6

Широта терапевтического действия дихлоргидрата 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримида, амидопирина, ибупрофена, индометацина

Соединение	Острая токсичность LD_{50} , мг/кг	Анальгетическая активность ED_{50} , мг/кг	Терапевтический индекс LD_{50}/ED_{50}
Дихлоргидрат 2,4-бис-(п-трет-бутиланилино)-5-окси-6-метилпиримидина	148,0±2,6	5,8±0,3	25,1
Амидопирин	290,0±3,8	37,2±1,5	7,8
Ибупрофен	800,0±4,3	96,5±2,2	8,3
Индометацин	47,0±5,5	7,8±0,2	6,0

Примечание 1. Представлены средние данные из 6 опытов со стандартной ошибкой средней.

2. ED_{50} определена с помощью теста "корчи".

Редактор Е.Хорина Составитель В.Волкова
Техред М.Моргентал Корректор В.Гирняк

Заказ 4595

Тираж

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101